

Congenital X-linked Juvenile Retinoschisis

Rétinoschisis juvénile lié à l’X congénital

Bernard PUECH

Exploration de la vision et Neuro-Ophtalmologie, Hôpital Roger Salengro, 59037 Lille, France.
bpuech@nordnet.fr

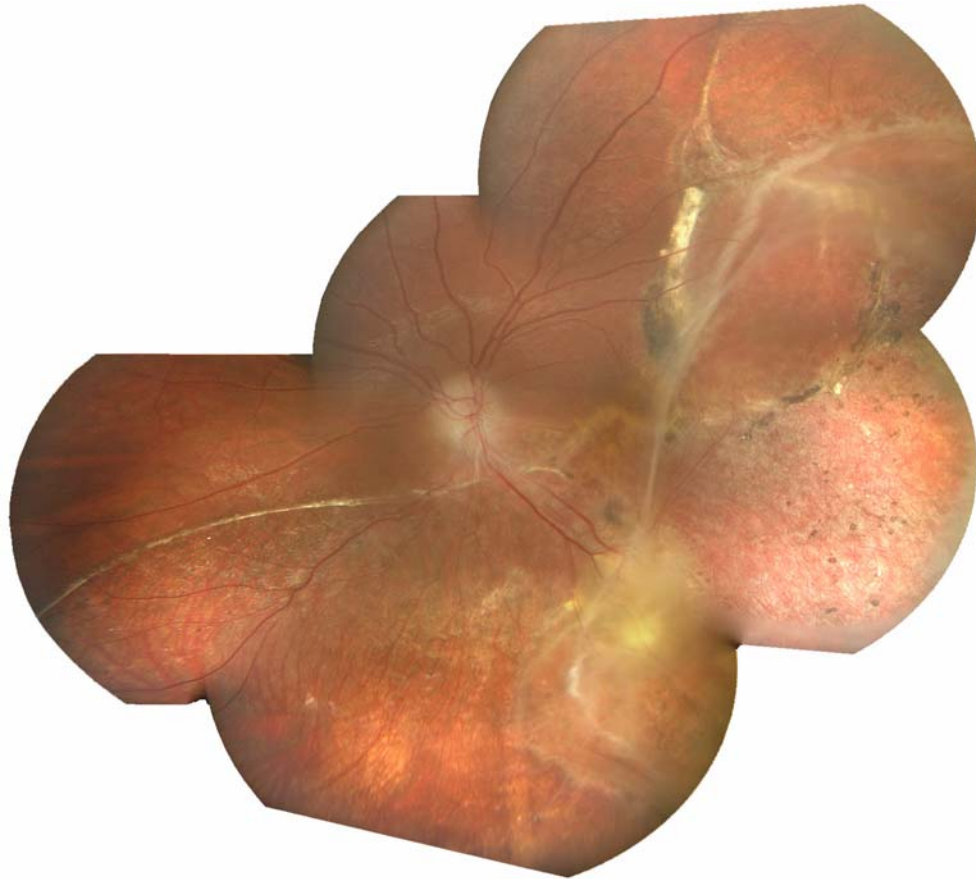


Fig. 1: Schisis inféro-temporal, pseudopapillite et pigmentations périphériques. Pigmentation, pseudopapillitis and peripheral schisis.

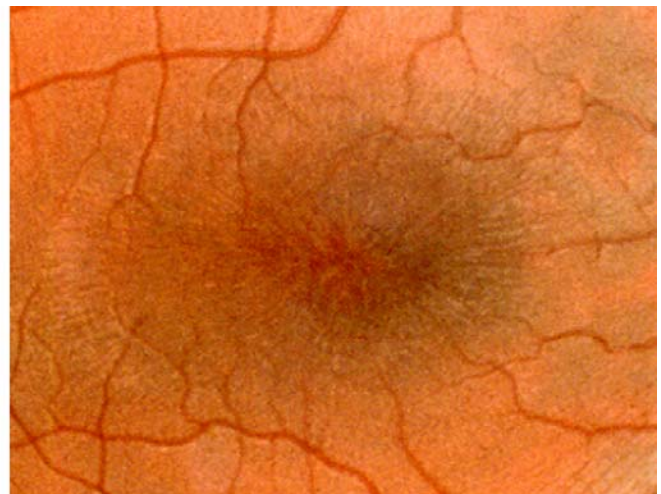
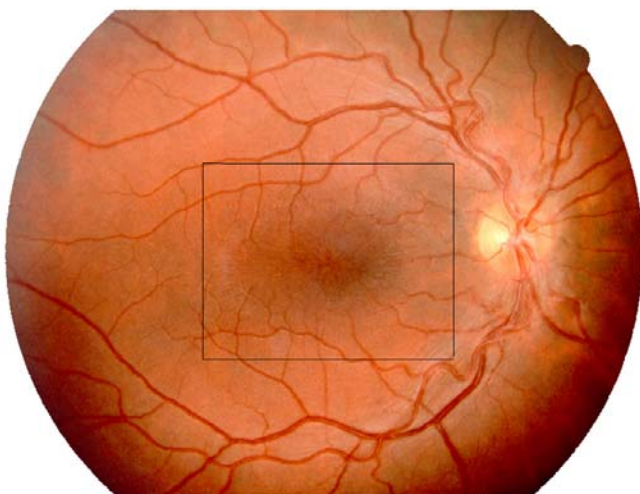


Fig. 2: Schisis maculaire et ponctuations blanches maculaires. Macular schisis and white dots.

Mots-clés

Affection liée à l’X, cataracte, décollement rhéomatogène, discoïdine, hypermétropie, kystes fovéolaires, macula stellaire, *RSI*, nystagmus, rétinopathie, schisis périphérique congénital, schisis, discoïdine ; strabisme, voile vitréorétinien.

Keywords

X-linked macular disease; cataract; rhegmatogenous retinal detachment; hypermetropia; foveolar cysts; stellar shaped macula; nystagmus; retinopathy; congenital peripheral schisis; *RSI* ; discoïdine; schisis; strabismus; vitreoretinal veils

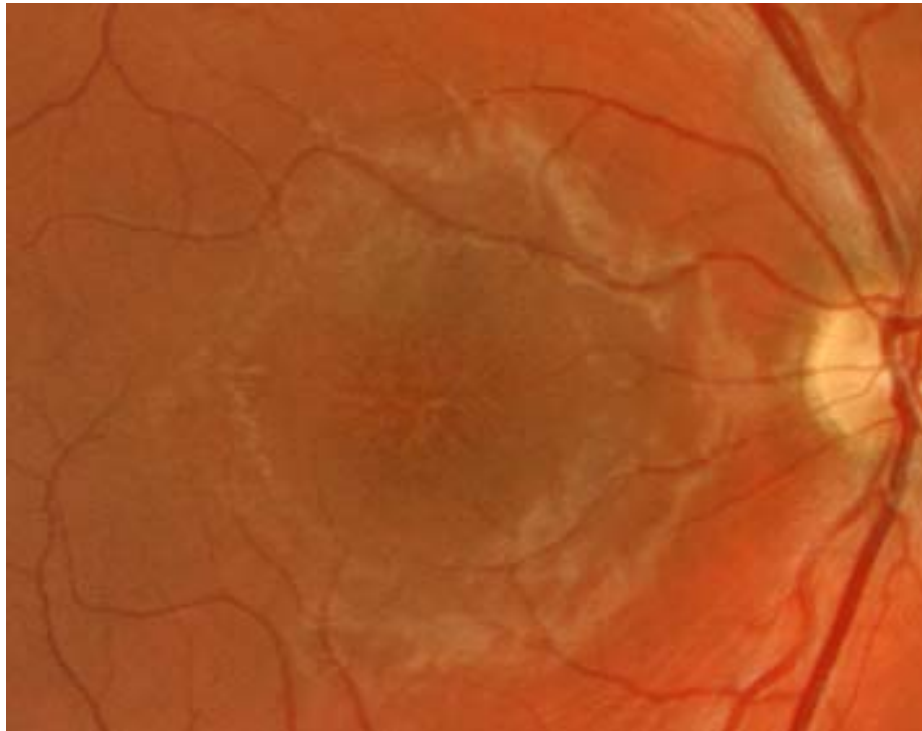


Fig. 3: Remaniement maculaire stellaire. Star-shaped microcystic macular changes. Mutation c.215A>G (exon 4)

RLSX est une affection rétinienne bilatérale, héréditaire de transmission récessive liée à l’X à pénétrance complète, caractérisée par une maculopathie constante associée, dans un peu moins de la moitié des cas, à des lésions périphériques rétinienues et vitréennes. Les lésions rétinienues existent probablement à la naissance ou apparaissent dans les premières années de la vie. La maculopathie consiste en un remaniement maculaire microkystique stellaire bilatéral (fig.2,3,4,5,6). L’atteinte périphérique n’est présente que dans 40% des cas, il s’agit alors d’un schisis inférotemporal, de condensations et de voiles vitréens et plus rarement, de brides vitréorétiniennes (fig. 1).

XLRS is a bilateral retinal disease with a recessive X-linked mode of inheritance with complete penetrance, characterized by a maculopathy which is present in all cases and is associated in somewhat less than 50% of the cases with peripheral retinal and vitreous lesions. The retinal lesions are probably already present at birth or appear during the first months of life. The maculopathy consists of bilateral star-shaped microcystic macular changes (fig.2,3,4,5,6). The retinal periphery is only involved in about 40% of cases, and then presents an inferotemporal schisis, vitreous veils and condensations and, more rarely, vitreoretinal membrane (fig. 1).

Synonymes

Rétinoschisis congénital lié au sexe, rétinosischisis juvénile héréditaire, rétinosischisis juvénile lié au sexe, rétinosischisis idiopathique lié au sexe, maladie kystique de la rétine chez l'enfant, dégénérescence rétinovitréenne liée au sexe, RSLX, RS.

Synonyms

X-linked congenital retinoschisis; Hereditary juvenile retinoschisis; X-linked juvenile retinoschisis; cystic retinal disease in children; X-linked vitreoretinal degeneration; XLRS; RS

Historique

Ophtalmoscopiquement décrite pour la première fois par Haas 1898 sous le nom de kystes en « rayon de roue », elle a été ensuite observée de façon familiale par Pagenstecher en 1913 puis nommée de différentes façons selon les auteurs. C'est à Wilczek 1935, que l'on doit le terme de rétinosischisis (schisis -> clivage).

Historical overview

In 1898, Haas was the first to describe the ophthalmoscopic appearance of what he called cysts in "wheel spokes". The familial nature of the disease was recognized by Pagenstecher in 1913 and several authors described the condition under different names. In 1935, Wilczek introduced the term retinoschisis (schisis -> cleavage).

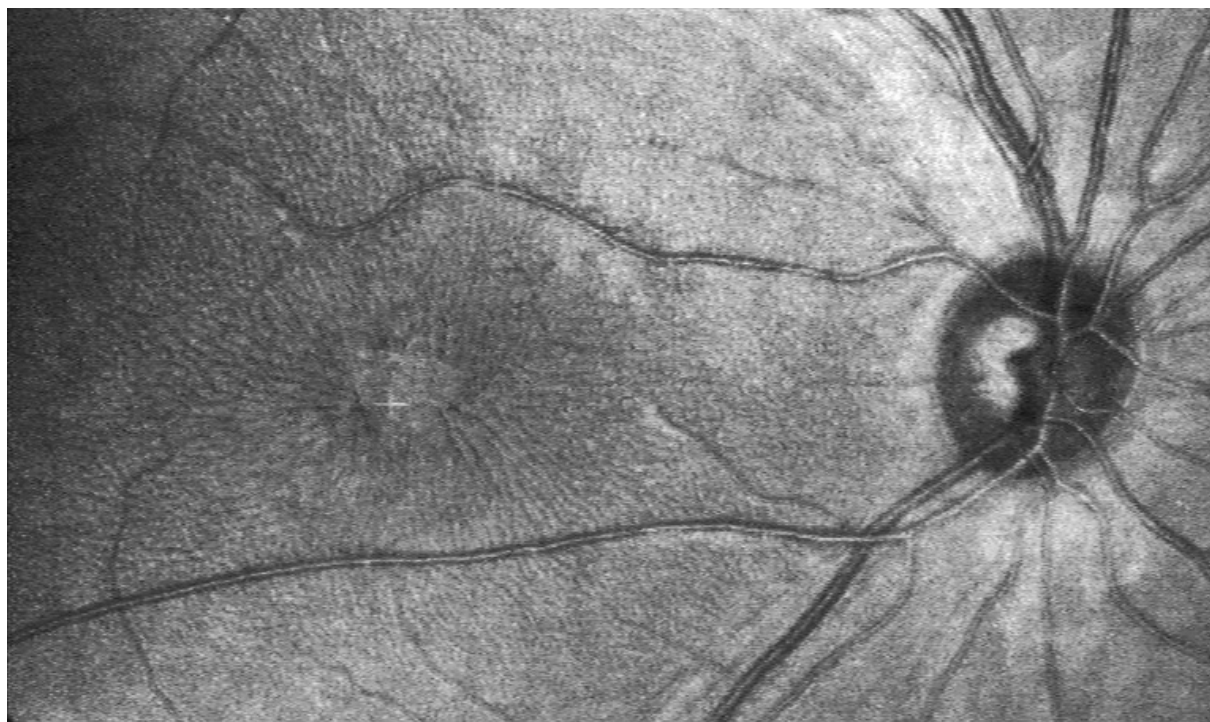


Fig.4 :Scanner Laser Ophthalmoscope. Fins plissements de la limitante interne. Folds of the internal limiting membrane.

Fréquence

Elle est estimée à 1/28 000 dans le Nord de la France (Puech et al 1991) et de 1/14 000 en Finlande (Huopaniemi et al, 1999).

Description clinique

La découverte chez le nourrisson est exceptionnelle et souvent secondaire à une forme invalidante avec nystagmus et strabisme. Cette atteinte peut également être révélée à cet âge par un examen systématique des nourrissons quand d'autres membres de la famille ont déjà été dépistés. C'est le plus souvent dans la première enfance que l'on découvre l'affection. Il s'agit alors d'un dépistage scolaire avec mauvaise acuité, d'un strabisme ou de complications rétinienne par traction. L'acuité visuelle de loin est variable et peut aller de 2 à 7/10^{ème}, étant généralement meilleure de près. L'hypermétropie classiquement décrite de même que le strabisme et parfois le nystagmus ne sont pas obligatoires.

Prevalence

The prevalence has been estimated at 1/28 000 in the North of France (Puech et al 1991) and at 1/14 000 in Finland (Huopaniemi et al, 1999).

Clinical description

The diagnosis is seldom made in newborn babies, except when the disease is very disabling resulting in nystagmus and strabismus. If other family members are affected, the diagnosis can be made at an early age by the systematic examination of newborns. The diagnosis is most commonly made in early childhood, at the occasion of a school examination revealing poor vision, strabismus or tractional retinal complications. Distant visual acuity may vary between 2 and 7/10, near vision being usually better. Hypermetropia, strabismus and nystagmus have been classically described but are not necessarily present.

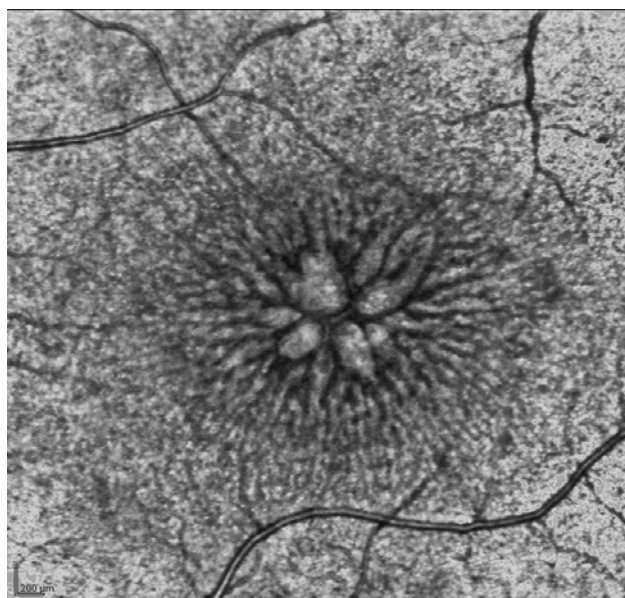
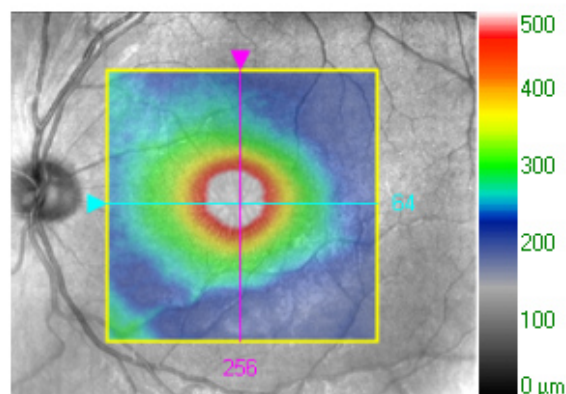


Fig. 5 : Schisis fovéolaire avec logettes à disposition régulière et radiaire en « rose des vents ». Foveal schisis with microcystic spaces radiating in “wind rose” (HRA/ IR/ OS).



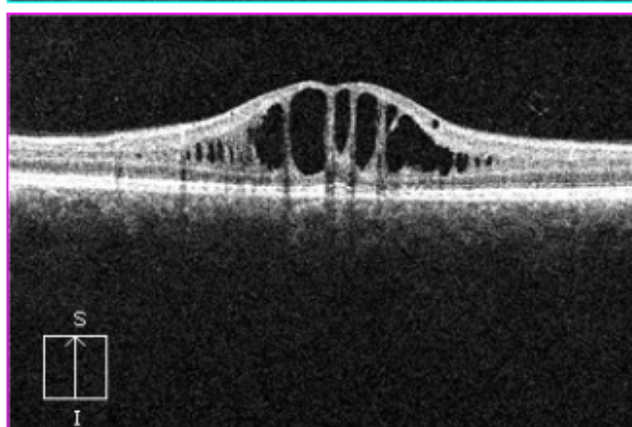
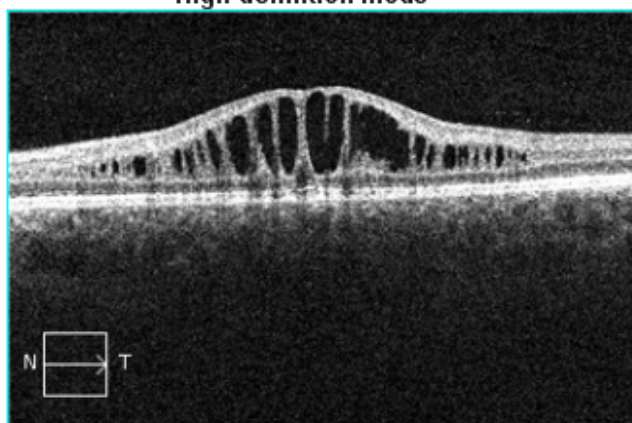
Macula Thickness : Macular Cube 512x128

OD ☐ OS ☒

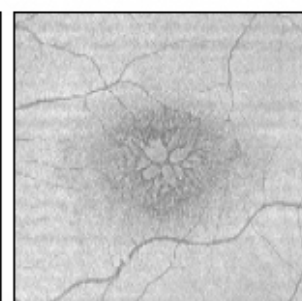


Overlay: ILM - RPE Transparency: 50 %

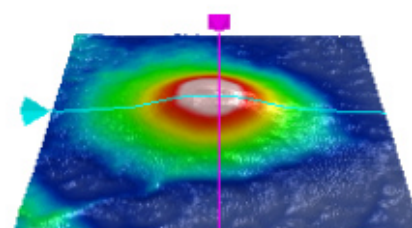
High-definition mode



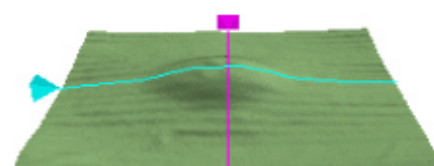
ILM-RPE Thickness (μm)



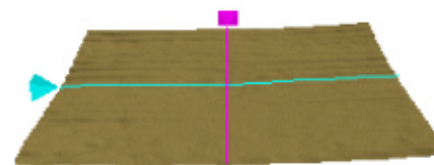
Fovea: Fovea not found



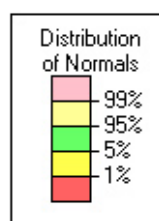
ILM - RPE



ILM



RPE



	Central Subfield Thickness (μm)	Cube Volume (mm^3)	Cube Average Thickness (μm)
ILM - RPE	524	9.7	269

Fig.6: Patient de la fig.3: Optical coherence tomography.

La lésion rétinienne centrale est constituée d'un fin plissé radiaire de la limitante interne couvrant la macula, centré sur la fovéola. Cet aspect est dit en « étoile » ou en « rayon de roue », et est particulièrement visible au scanner laser ophtalmoscope (SLO) (fig.15). Au centre de cette image en étoile, en fovéolaire, les plis se prolongent par de petites logettes arrondies rougeâtres disposés en rosette autour du centre fovéolaire (fig.2 ,5). Cette lésion centrale est présente de façon plus ou moins évidente chez le jeune patient dans plus de 98% des cas.

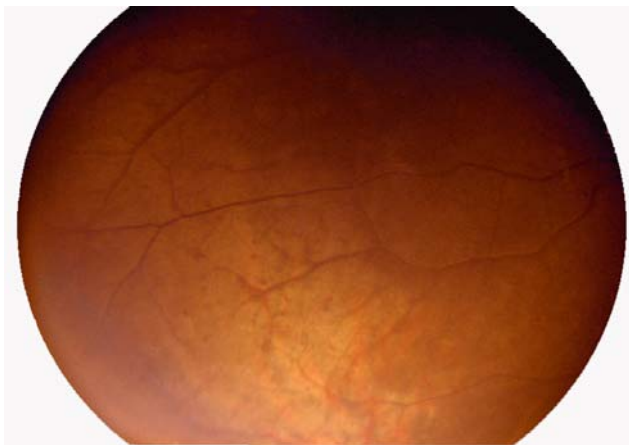


Fig.7: Images mordorées périphériques et reflets argentés. Periphery spotted areas with brownish or miccalike reflexes resembling the Mizuo phenomenon (Turut et al. 1991).

On trouve la lésion périphérique du RSLX dans un peu moins de la moitié des cas ; elle fait saillie dans le vitré en un soulèvement bulleux semi-transparent le plus souvent localisé en inférotemporal. Ce soulèvement est parfois réduit à un ou des voiles vitréens semi-translucides traversé de vaisseaux rétinien (fig.1,13). Le schisis rétinien périphérique est plus ou moins étendu . Dans les formes les plus sévères il peut atteindre et englober la macula, et peut aussi prendre l'aspect d'une bride vitréorétinienne tendue de la périphérie inférieure à la papille (fig.1).

The central retinal lesion consists of fine radial folds of the inner limiting membrane covering the macula and centered on the foveola. This configuration is stellar or "wheel-like". It is particularly obvious with the scanner laser ophthalmoscope (SLO) (fig.15). In the center of this stellar lesion, at the foveola, the striations are prolonged by small round and reddish microcysts (fig.2 ,5). In 98% of younger patients, this central lesion is present in a more or less obvious fashion.

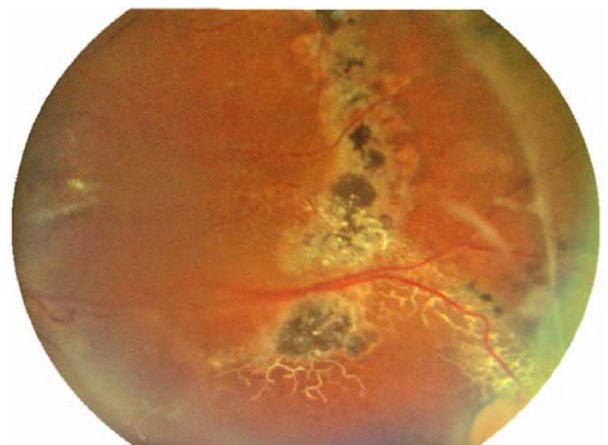


Fig.8: Image en arbre mort et photocoagulations. Hémizygote de la mutation c.618G>A (exon 6)/ p.Trp206stop (rétinoschisine). Sheathed and occluded retinal vessels are sometimes seen, producing a lattice-like dendritic appearance.

A peripheral retinoschisis is observed in somewhat less than half of the cases. It projects into the vitreous as a semitransparent bullous detachment, most often localized in the inferotemporal quadrant. This detachment is sometimes limited to one or more semitranslucent vitreous veils which contain retinal vessels (fig.1,13).. The peripheral retinoschisis may be variable in size. In the most severe forms, it may reach and involve the macula, it may also look like a vitreoretinal traction fold between the retinal periphery up to the optic disc (fig.1).

Des signes cliniques ont été décrits chez les femmes vectrices, tels que la perte du reflet fovéolaire, fins plissements à peine visibles de la limitante interne ou irrégularité de la pigmentation maculaire et sont attribués au phénomène de « Lyonisation » (fig.10). En fait le reflet fovéolaire disparaît chez l'adulte vers l'âge 35 ans, ce qui correspond à l'âge moyen des mères ; de plus, l'irrégularité de la pigmentation maculaire peut être observée de façon sporadique et banale après 40 ans et les fins plissés maculaires sont exceptionnellement observés chez la femme vectrice.

In female carriers, clinical signs have been described, such as loss of foveal reflex, hardly visible folds of the internal limiting membrane or irregular macular pigmentation, and were considered as "Lyonisation" phenomena (fig.10). However the foveal reflex disappears in the adult around the age of 35 years, which corresponds to the mean age of mothers of affected children at diagnosis. Macular pigment irregularities can be observed in otherwise normal individuals over the age of 40 and the subtle macular folds have only been exceptionally noticed in female carriers.

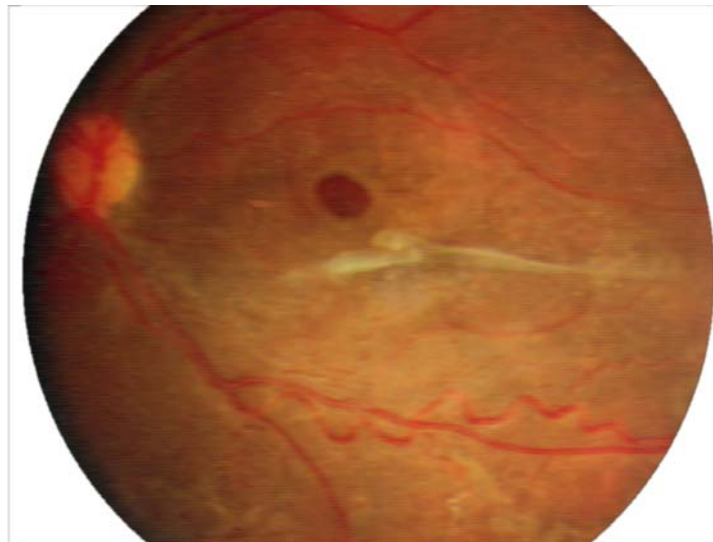


Fig.9: Altération maculaire avec trou. Macular hole

Selon Kaplan *et al.* 1991 il existe fréquemment chez ces femmes des lésions rétiniennes périphériques discrètes similaires aux lésions trouvées chez les sujets males atteints. Tsang et al 2007 ont décrit une forme particulière de RSLX avec ponctuations blanchâtres sur la macula (fig.10), ERG négatif, anomalies à l'ERG pattern et anneau d'hyperfluorescence parafovéolaire (six patients sur 7 avaient plus de 50 ans).

According to Kaplan (1991), female carriers frequently present with discrete peripheral retinal lesions similar to those seen in affected adult males. Tsang et al 2007 have described a particular form of XLRS with fine white dots (fig.10) and sometimes associated with retinal pigment epithelial abnormalities in the maculae. An electronegative bright-flash ERG and abnormal pattern ERG. Sometimes a parafoveal ring of high density was observed (six of 7 patients were over 50 years).

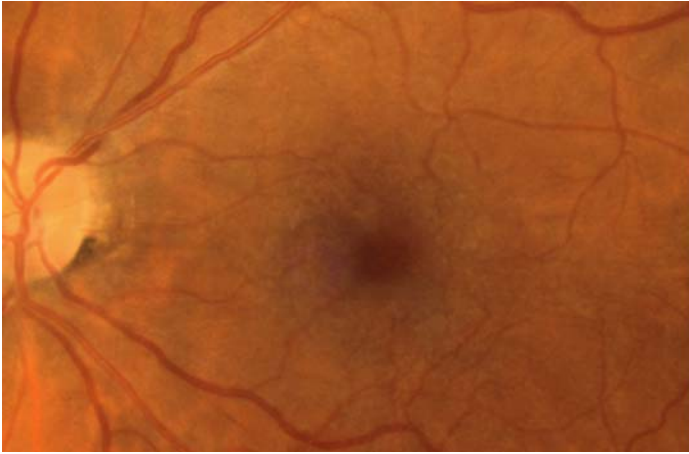
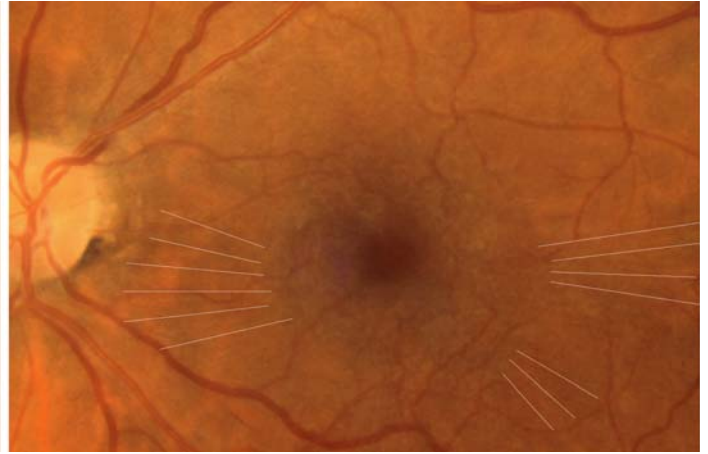


Fig. 10 : Femme vectrice. Mère du patient de la fig.1 avec fines ponctuations blanchâtres sur la macula et plis parafovéolaires difficilement observables.



Female carrier. Mother of the patient in fig.1 with fine white dots on the macula and parafoveal folds difficult to observe.

Le champ visuel montre un scotome central relatif et parfois une altération périphérique majeure si le schisis périphérique est important. La vision des couleurs est peu altérée. L'électrorétinogramme est toujours perturbé et de type négatif. En photopique l'onde a est hyper ample surtout au début, l'onde b1 est petite et négative, en scotopiques l'onde B2 est également négative et très altérée ou même absente (fig.12). Il est à noter qu'Arden en 1988 signale une technique électrophysiologique assez complexe permettant de distinguer les femmes vectrices. L'électro-oculogramme (EOG) est normal dans 50% des cas, et n'est vraiment altéré que chez les sujets âgés. Les potentiels évoqués visuels (PEV) sont normaux si l'acuité est supérieure à 2/10ème. L'angiographie fluorescéinique ne révèle généralement rien chez l'enfant ou une très discrète imprégnation fovéolaire. Dans la forme évoluée, chez l'adulte, on trouve parfois une zone annulaire d'hyperclarté entourant la macula qui produit un aspect en « bouée de sauvetage » (fig.14). L'autofluorescence montre les modifications stellaire maculaires (fig.11).

The visual field shows a relative central scotoma and sometimes major peripheral constriction when the peripheral schisis is important. The color vision is only mildly affected. The electroretinogram is always affected and is electronegative. The photopic a-wave is larger than normal, especially in the beginning, and the b1-wave is small and negative; the scotopic b2-wave is also negative and markedly modified or even absent (fig.11). It is noteworthy that Arden described in 1988 a rather complicated electrophysiological technique which could diagnose female carriers. The electro-oculogram (EOG) is normal in 50% of cases and is markedly affected only at older age. The visual evoked potentials (VEP) are normal if the visual acuity is better than 2/10. Fluorescein angiography does not generally show changes in children, except discrete fluorescence at the level of the foveola. In advanced forms, in adults, perimacular annular window defects are sometimes seen (fig.14). Fundus autofluorescence shows radial foveal autofluorescence (fig.11).

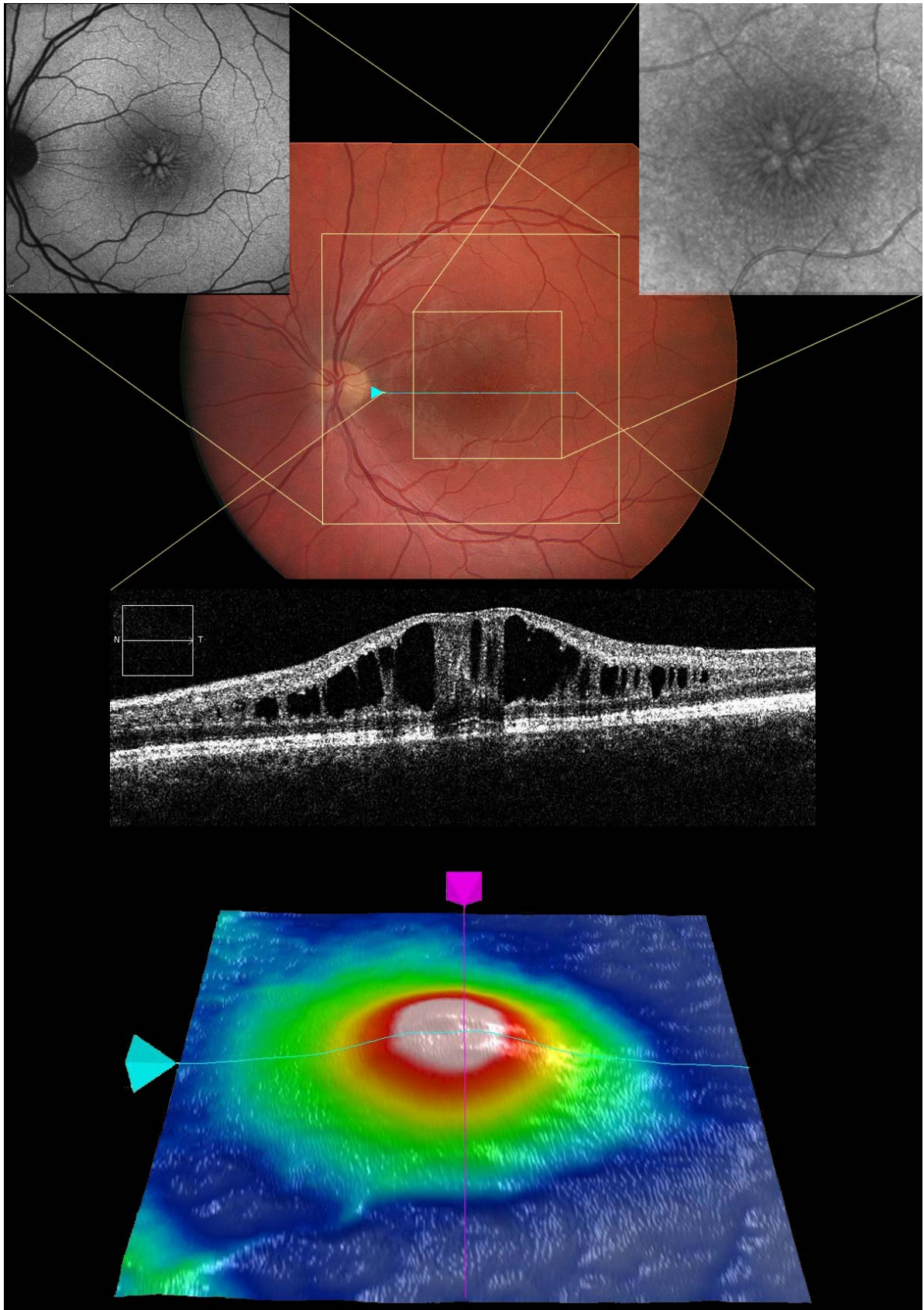


Fig.11: Patient de la fig.3: Optical coherence tomography, autofluorescence and infrared

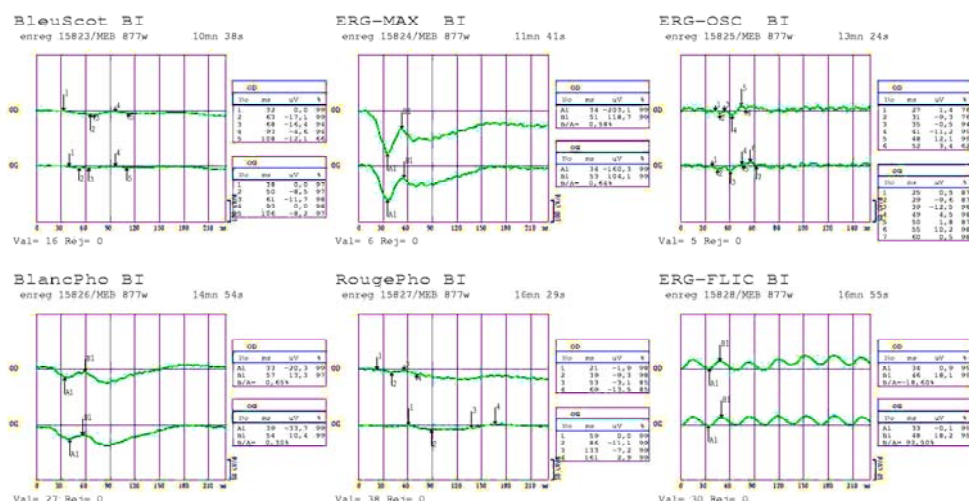
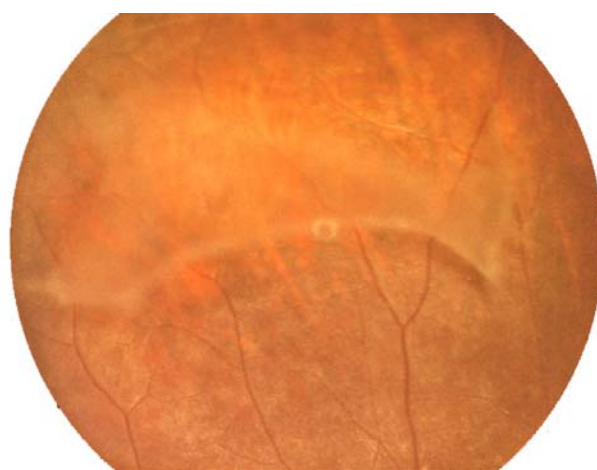


Fig.12 :ERG életronegatif du patient de la Fig.8. Onde a bien décelée, onde b réduite de même que le flicker.

Electronegative ERG of the patient from Fig.8. Nearly normal a-wave, reduced b-wave as well as flicker amplitude.



Fig. 13 : Trous dans le mur avec reflets argentés et voile vitréen translucide.



Holes in the schisis with miccalike reflexes and semi translucent vitreous veils.

Evolution.

Après quarante ans, le schisis maculaire s'efface et laisse place à une atrophie maculaire poivre et sel dont le pronostic visuel est identique aux dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA) et atrophiques (fig.14). Le schisis périphérique évolue aussi lentement, d'abord avec une période d'aggravation et d'extension en surface, classiquement, jusqu'à l'âge de 20 ans, puis avec une période de réapplication spontanée, d'effacement, de disparition après la formation de trous qui s'élargissent dans sa paroi (fig.9,13).

Evolution

After the age of 40 years, the macular schisis becomes less obvious and is replaced by a macular atrophy with pepper and salt appearance and a prognosis similar to that of atrophic age-related macular degeneration (fig.14). The peripheral schisis initially also progresses quite slowly. Classically, worsening occurs up to the age of 20 years, and is characterized by the extension of the surface of the schisis. Later, spontaneous reapplication may occur; the schisis fades whereas gradually expanding holes are formed in its wall (fig.9,13).

La périphérie prend alors un aspect de dégénérescence rétinienne atrophique atypique où l'on peut trouver des plages rétiniennes mordorées ou tachetées, des reflets rétiniens micacés (fig.7). On trouve également certains vaisseaux rétiniens engainés dont la lumière est occluse et qui prennent l'aspect de lignes arborescentes ou dendriformes, dites en « branches d'arbre mort » (fig.8). La cataracte est alors fréquente et considérée comme une complication classique et apparaît précocement comme dans la plupart des dystrophies rétiniennes périphériques. D'autres complications apparaissent brides vitréennes, hémorragies de vitré, déchirures rétiniennes, décollements rhéomatogènes. Elles peuvent exister dès la naissance ou apparaître secondairement après une ou deux décennies. En l'absence de complications, l'affection évolue tout de même puisque les lésions périphériques s'effacent et que l'aspect kystique maculaire est remplacé progressivement par un remaniement atrophique (Turut 1991).

Diagnostic différentiel

La lésion maculaire peut être confondue avec les séquelles de l'œdème maculaire cystoïde qui se manifeste de façon bilatérale dans l'œdème maculaire cystoïde dominant et dans les rétinites pigmentaires avec œdème maculaire cystoïde, l'ERG négatif, caractéristique du RSLX lié à l'X (fig.12), peut être retrouvé dans l'héméralopie congénitale. Les lésions périphériques peuvent ressembler à la maladie de Goldman-Favre et également partager certaines similarités avec la rétinopathie des prématurés. Concernant les formes strictement maculaires il ne faut pas oublier qu'un rétinosischisis strictement maculaire autosomique dominant et un rétinosischisis maculaire autosomique récessif ont été décrits dans la littérature.

The periphery takes the aspect of an atypical atrophic degeneration with sometimes spotted areas with brownish or miccalike reflexes (fig.7). Sheathed and occluded retinal vessels are sometimes seen, producing a lattice-like dendritic appearance (fig.8). In such advanced cases, cataract is common and is considered as a classic complication. As in most peripheral retinal dystrophies, cataract appears at an early age. Other complications result from vitreous tractions, such as vitreous haemorrhages, retinal tears or rhegmatogenous retinal detachment. These complications may be present already at birth or appear later after one or two decades. In cases which are not associated with these complications, the disease progresses with flattening of the peripheral lesions and progressive replacement of the cystic macular lesion by atrophy (Turut 1991).

Differential diagnosis

The macular lesion can be mistaken for sequelae of cystoid macular oedema (CMO), which can occur bilaterally in case of autosomal dominant CMO or as a complication of retinitis pigmentosa or allied diseases. An electronegative ERG can be found in congenital hemeralopia. The peripheral lesions may be reminiscent of those seen in Goldman-Favre disease. There are some similarities between the peripheral fundus lesions of XLRS and those of retinopathy of prematurity (ROP). Autosomal dominant as well as autosomal recessive macular retinoschisis have been described and should be considered in the differential diagnosis of XLRS with isolated macular lesions.

Traitement

Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique préventif ou curatif du RSLX. L'abstention thérapeutique pour les formes non compliquées est la règle. La surveillance régulière a pour but de dépister les complications les plus sévères, telles que les brides vitréorétiniennes importantes ou les déchirures, qui peuvent résulter en hémorragies vitréennes massives et des décollements rétiens rhéomatogènes. Ces complications doivent être traitées de façon préventive et curative par photocoagulations au laser. Les hémorragies vitréennes, lorsqu'elles ont lieu, régressent spontanément la plupart du temps, mais sont cependant le centre d'une prolifération vitréorétinienne. Le décollement de rétine est la complication majeure, il représente 4 à 20% des cas selon les auteurs. On le retrouve souvent associé à une prolifération vitréorétinienne ce qui nécessite, en plus du traitement classique du décollement de rétine, une chirurgie vitréenne (Turut 1991).

Treatment

There is currently no specific treatment or prophylaxis for XLRS. The rule is not to treat uncomplicated cases. The peripheral elevation spontaneously reappears. The patient should regularly be examined to detect more severe complications. Traction by vitreoretinal veils may provoke retinal tears, massive vitreous haemorrhages or rhegmatogenous retinal detachment. Prophylaxis or treatment with laser photocoagulation must be considered. Although vitreous haemorrhages will generally disappear spontaneously, they can play a role in vitreoretinal proliferation. The major complication is retinal detachment, which has been reported to occur in 4 to 20% of the cases. It is often associated with vitreoretinal proliferation, thus necessitating not only conventional retinal detachment surgery, but also associated vitreous surgery (Turut 1991).

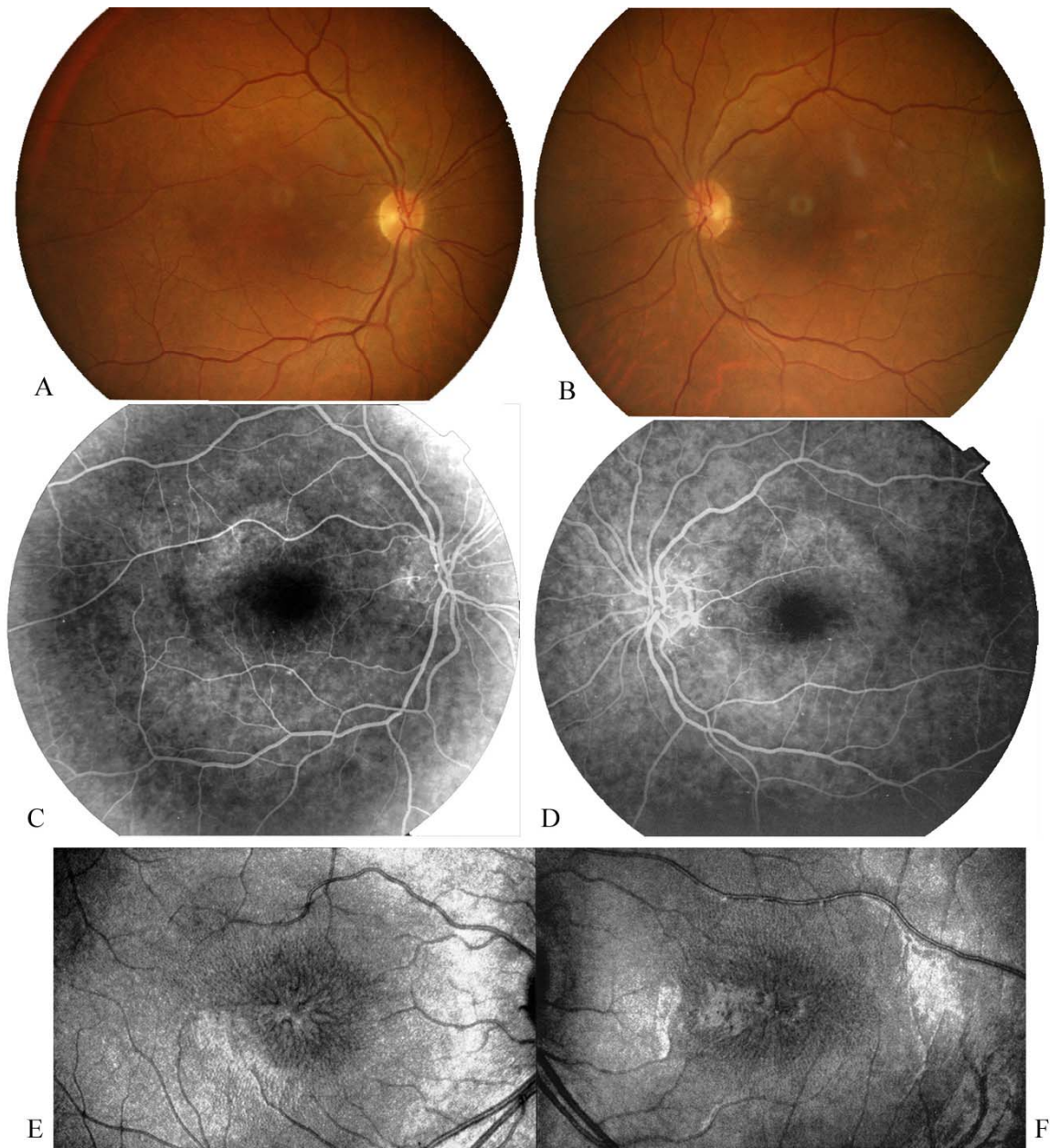


Fig.14 : Image en bouée de sauvetage A, B, C, D. Petit-fils sur les deux images du bas en E et F, (petit fils également en figure 8).

Perimacular annular window defects A, B, C, D. Grand son in E and F (grand-son figure 8).

Etiologie

Histologiquement, il a été établi que les lésions du RSLX sont secondaires à un clivage anormal de la rétine au niveau de la couche des fibres visuelles, la couche la plus interne de la rétine (Yanoff 1968 *et al* ; Manschot *et al* 1972).

Etiology

Histologically, it has been demonstrated that the lesions of XLRS are secondary to an abnormal cleavage of the retina at the level of its innermost layer, the nerve fiber layer (Yanoff 1968, Manschot 1972).

C'est probablement pour cette raison que l'on a longtemps imaginé que les lésions de clivage étaient probablement malformatives et congénitales, d'autant qu'elles pouvaient être dépistées chez le nourrisson (Sauer *et al* 1997). Si les lésions sont de type malformatif, il est possible que la maladie n'évolue plus après la naissance, mais que les tissus rétiens souffrent de leur malformation initiale et vieillissent mal. Les études épidémiologiques sur la fertilité des femmes vectrices et le sexe ratio (voir « Génétique ») semblent également conforter cette hypothèse, puisque le gène impliqué dans le RSLX aurait une action pléiotrope avant la naissance, avec des effets au niveau de la nidation ou de la survie de l'embryon (Huopaniemi *et al* 1999). L'immunohistochimie (Grayson *et al* 2000), va à l'encontre de cette hypothèse uniquement malformative, puisqu'elle montre que le gène s'exprime au cours de la vie dans la couche des photorécepteurs en sécrétant la rétinischisine.

Méthodes diagnostiques

La maladie est affirmée par la découverte des lésions maculaires stellaires typiques qui s'expriment quasiment à 100% chez les sujets atteints. Le diagnostic de certitude peut être alors conforté par l'observation de lésions périphériques également caractéristiques, par l'ERG négatif (fig.12), et par l'enquête familiale qui permet souvent de retrouver d'autres membres avec la même affection dans la famille. La biologie moléculaire permettra dans les cas difficiles le dépistage des femmes vectrices.

Génétique

L'affection est héréditaire et sa transmission est de type récessif lié à l'X, ce qui fait que la majorité des cas dépistés concerne les garçons. Les rares cas de femmes décrites avec RSLX correspondaient à des filles de père atteint et de mère vectrice.

This led to the hypothesis that the lesions resulting from cleavage are malformative in nature and congenital, especially as they could be detected in the newborn (Sauer 1997). In the light of this hypothesis, the disease would not progress further after birth, but tissues would be damaged by the initial malformations and degenerate.

Epidemiological studies on the fertility of female carriers and the sex ratio (see "Genetics") seem also to support this hypothesis. There could be a pleiotropic action of the gene defective in XLRS, *RS1*, affecting embryonic implantation and survival (Huopaniemi 1999).

Immunohistochemistry however is not in favor of a pure malformation disorder, as it detects the gene product, the secreted retinoschisin, in the photoreceptor layer (Grayson 2000).

Diagnostic methods

The disease's hallmark is the typical stellar macular lesions, which are found in almost 100% of cases. The diagnosis is confirmed by the observation of peripheral lesions, an electronegative ERG (fig.12) and a positive family history. A systemic examination of the family will enable detection of other affected members. In difficult cases, molecular biology will enable detection of female carriers.

Genetics

XLRS is an hereditary disorder with an X-chromosomal recessive mode of transmission. As a result, most of the detected cases are males. The few cases of affected females described in the literature were daughters of an affected father and a carrier mother.

Le sexe ratio des fratries avec RSLX et des enfants de femmes vectrices est supérieur à 130, ce qui signifie que l'on trouve plus de garçons que de filles dans la descendance. Le gène pourrait donc être impliqué dans les mécanismes de la fertilité (Huopaniemi *et al* 1999). Lorsque la femme est vectrice de l'affection elle transmet la maladie à ses fils dans 50% des cas ; pour ses filles et le mode vecteur à 50% de ses filles. La pénétrance pour les garçons atteints est de 100% et l'expressivité est variable ; on peut en effet dans une même famille trouver des cas assez bénins de découverte tardive et des formes de découverte précoce gravissimes avec cécité. Le gène est localisé sur le bras court du chromosome X en position Xp22.1.

La première mutation a été décrite par Sauer *et al* (1997). Ce gène de 132kb est composé de 6 exons et code une protéine de 224 acides aminés contenant un domaine discoidine (exon 4 à 6) indispensable au développement normal de la rétine. Des techniques d'immunohistochimie (Grayson *et al* 2000), ont montré que le gène s'exprime dans la couche des photorécepteurs et la protéine sécrétée (rétinischisine) est détectée dans cette couche et dans les couches internes de la rétine, ce qui localiserait le primum novens au niveau des photorécepteurs. La participation des cellules de Müller parfois invoquée pour un clivage anormal dans la couche des fibres visuelles et des vaisseaux semble donc improbable.

La plupart des recherches actuelles sont coordonnées par le « consortium du rétinischisis » (retinischisis consortium 1998) avec des équipes allemandes, américaines, anglaises, danoises, espagnoles, finlandaises, françaises, hollandaises, italiennes ... et l'on peut rapidement contacter ces différentes équipes sur Internet et trouver la liste mise à jour des différentes mutations identifiées (LOVD –Leiden Open Variation Database avec plus de 190 mutations).

The sex ratio in sibships with XLRS and in children of carrier mothers is larger than 130, which means that there is a predominance of males in the offspring. The gene could therefore be involved in the mechanism of fertility (Huopaniemi 1999). A carrier female transmits the disorder to her sons in 50% of the cases, whereas 50% of her daughters become carriers. The penetrance is 100% in affected males, but the expressivity is variable. Late-onset milder cases as well as very serious early-onset blinding forms of the disease can be found within the same family. The gene is localised to the chromosomal region Xp22.1.

The first mutation was described by Sauer (1997). The gene of 132kb consists of six exons and encodes a 224 amino acids protein, which contains a discoidine domain (exon 4 to 6) indispensable for normal retinal development. Immunochemical techniques (Grayson 2000) have shown that the gene is expressed in the photoreceptor layer and that the secreted protein (retinischisin) is found in that layer and in the internal retinal layers. This suggest a primary role of the photoreceptors. The proposed role of Müller cells in the abnormal cleavage in the visual fiber layer and retinal vessels seems therefore unlikely.

Most of the ongoing research is coordinated by the Retinischisis Consortium (1998), with teams from Germany, the USA, Great Britain, Denmark, Spain, Finland, France, the Netherlands, Italy.... These different teams can be contacted via Internet where the updated list of the different mutations so far identified (LOVD –Leiden Open Variation Database with more than 190) is also available.

Conseil génétique

Le conseil génétique est nécessaire. Il est souvent demandé spontanément dans les formes sévères, en particulier par les femmes proches du sujet princeps susceptibles d'être vectrices. Il ne faut pas se fier à l'aspect normal du fond d'œil chez ces vectrices potentielles et il faut impérativement faire la recherche de la mutation ou l'étude des haplotypes. Cette recherche doit être assez globale pour la famille et comporter au moins un sujet atteint.

Détection des mutations

Bien qu'il existe une très grande hétérogénéité dans toutes les mutations connues la plupart des patients présentent un aspect clinique bien typé. Cette recherche est parfaitement justifiée pour le diagnostic dans les formes isolées sévères de l'enfant soit lors d'une mutation *de novo*, soit en l'absence d'arguments électrophysiologiques et familiaux. Elle est également justifiée pour le conseil génétique et le dépistage des femmes vectrices (voir ci-dessus). Il existe malgré tout des familles où la mutation n'a pas pu être retrouvée, l'anomalie génétique pourrait interférer avec le mécanisme de transcription de l'ARN messager ou au niveau des introns.

Diagnostic prénatal

La grande majorité des cas de RSLX ne justifie pas l'interruption de grossesse. Il n'existe aucune réglementation ni recommandation en ce qui concerne l'interruption de grossesse pour les formes les plus sévères. Pour ces dernières formes, où la cécité à la naissance est plus que probable, tout refus d'interruption mérite d'être donné après l'avis d'un « comité d'éthique ».

Genetic counseling

Genetic counseling is necessary. It is often requested in severe forms, mainly for women closely related to the proband and susceptible to be carriers. A normal fundus does not exclude a carrier state, and search for mutations or haplotypes analysis is necessary. This search should take into account the whole family and must comprise at least one affected individual.

Detection of the gene mutations

These mutations are detected either by Although the spectrum of identified mutations is very heterogeneous, most patients will present with a typical clinical aspect. Molecular genetic investigation is required in the diagnosis of severe forms in children that are associated with *de novo* mutations or lack electrophysiological or familial arguments. Mutations detection is also justified in the screening of female carriers (see above). The families in which mutations have not yet been identified may have mutations affecting the transcription mechanism of messenger RNA or the introns.

Prenatal diagnosis

The vast majority of XLRS cases does not justify abortion. There are no rules nor recommendation for abortion in the most severe forms. In such cases, where blindness at birth is highly likely, an interruption of pregnancy may be considered, but the advice of an ethical committee should be requested.

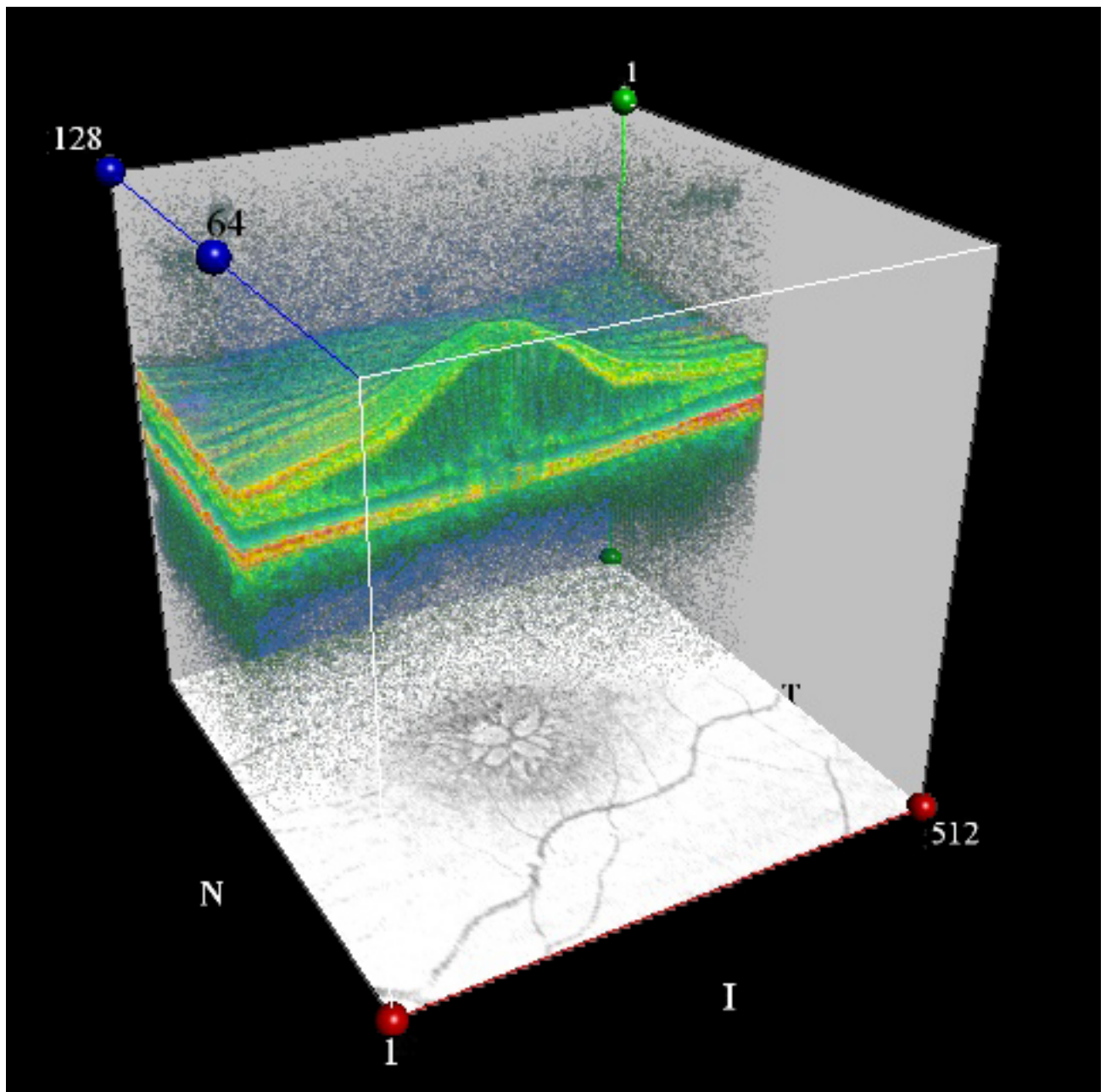


Fig.15: OCT. Patient de la figure 3, 5, 6, 10. OG. Rétinoschisis en 3D.

3-D rendering

Références

- Arden**, G. B.; Gorin, M. B.; Polkinghorne, P. J.; Jay, M.; Bird, A. C. : Detection of the carrier state of X-linked retinoschisis. *Am. J. Ophthalmol.* 105: 590-595, 1988.
- de la Chapelle, A.; Alitalo, T.; Forsius, H. : X-linked juvenile retinoschisis. In: Wright, A.; Jay, B. (eds.) : *Molecular Genetics of Inherited Eye Disorders*. Chur: Harwood Academic Publ. (1st ed.) 1994.
- Grayson**, C.; Reid, S. N. M.; Ellis, J. A.; Rutherford, A.; Sowden, J. C.; Yates, J. R. W.; Farber, D. B.; Trump, D. : Retinoschisin, the X-linked retinoschisis protein, is a secreted photoreceptor protein, and is expressed and released by Weri-Rb1 cells. *Hum. Molec. Genet.* 9: 1873-1879, 2000.

- Haas, J.** : Ueber das Zusammenvorkommen von Veränderungen der Retina und Chorioidea. Arch. Augenheilk. 37: 343-348, 1898.
- Huopaniemi, L.**; Fellman, J.; Rantala, A.; Eriksson, A.; Forsius, H.; de la Chapelle, A.; Alitalo, T. : Skewed secondary sex ratio in the offspring of carriers of the 214G-A mutation of the *RS1* gene. Ann. Hum. Genet. 63: 521-533, 1999.
- C, L.; Rantala, A.**; Forsius, H.; Somer, M.; de la Chapelle, A.; Alitalo, T. : Three widespread founder mutations contribute to high incidence of X-linked juvenile retinoschisis in Finland. Europ. J. Hum. Genet. 7: 368-376, 1999.
- Kaplan, J.**; Pelet, A.; Hentati, H.; Jeanpierre, M.; Briard, M. L.; Journal, H.; Munnich, A.; Dufier, J. L. : Contribution to carrier detection and genetic counselling in X linked retinoschisis. J. Med. Genet. 28: 383-388, 1991.
- Manschot, W. A.** : Pathology of hereditary juvenile retinoschisis. Arch. Ophthal. 88: 131-138, 1972.
- Pagenstecher, H. E.** : Ueber eine unter dem Bilde der Netzhautablosung verlaufende, erbliche Erkrankung der Retina. Graefes Arch. Ophthal. 86: 457-462, 1913.
- Puech B.** Kostrubiec B. Hache JC. Francois P. Epidemiology and prevalence of hereditary retinal dystrophies in the Northern France. J Fr Ophtalmol. 1991;14(3):153-64.
- Turut P.**; Rouland J.F. Les dystrophies héréditaires de la macula. Rapport annuel des BSOF 69-86, 1991.
- Retinoschisis Consortium** : Functional implications of the spectrum of mutations found in 234 cases with X-linked juvenile retinoschisis (XLRS). Hum. Molec. Genet. 7: 1185-1192, 1998.
- Sauer, C. G.**; Gehrig, A.; Warneke-Wittstock, R.; Marquardt, A.; Ewing, C. C.; Gibson, A.; Lorenz, B.; Jurklies, B.; Weber, B. H. F. : Positional cloning of the gene associated with X-linked juvenile retinoschisis. Nature Genet. 17: 164-170, 1997.
- Tsang SH**; Vaclavik V; Alan C. Bird A.C; Robson A.G.; and Holder G.E. Novel Phenotypic and Genotypic Findings in X-Linked Retinoschisis. Arch Ophthalmol. 2007 February ; 125(2): 259–267.
- Wilczek M** Ein der netzhautspaltung (retinoschisis) mit einer offnung. Z Augenheilkd 5:13-17, 1935.
- Yanoff, M.**; Kertesz Rahn, E.; Zimmerman, L. E. : Histopathology of juvenile retinoschisis. Arch. Ophthal. 79: 49-53, 1968.